*Arnaldoa* 23 (1): 333 - 350, 2016
ISSN: 1815-8242 (edición impresa)
ISSN: 2413-3299 (online edition)

# Cuantificación de ácido oleanólico, ácido ursólico y ácido rosmarínico en tres especies peruanas de *Clinopodium* (Lamiaceae, Nepetoideae, Mentheae)

# Quantification of oleanolic acid, ursolic acid and rosmarinic acid in three Peruvian species of *Clinopodium* (Lamiaceae, Nepetoideae, Mentheae)


***Carlos Alberto Serrano Flores***
Departamento de Química. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Cusco, Perú

***Belea Calsino Curie***
Centro de Salud de Anta-Cusco, Perú

***Ana Luz Tupa Quispe, Reneé Isabel Huamán Quispe, Michael Ludeña Huamán***
Departamento de Química. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Cusco, Perú

***Eric Frank Rodríguez Rodríguez***
Herbarium Truxillense (HUT), Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú

Recibido: 28 - 02 - 2016, aceptado 30 - 03 -2016; publicado junio 2016

## Resumen

Se evaluó el contenido de ácido oleanólico (AO), ácido ursólico (AU) y ácido rosmarínico (AR) en 4 muestras de tres especies peruanas de *Clinopodium* (Lamiaceae); dos de estas muestras corresponden a *Clinopodium sericeum* pertenecientes al departamento de Amazonas, otra muestra de Puno corresponde a *Clinopodium bolivianum* y una última muestra de Huánuco es *Clinopodium revolutum* "Flor de Arena" ó "Té Indio". Se observó que en estas plantas a mayor contenido de ácidos triterpénicos (AO, AU), el contenido de AR es menor y viceversa. La especie más prometedora como fuente de AU es *Clinopodium revolutum*.

**Palabras clave**: *Clinopodium*, Lamiaceae, ácidos triterpenicos, ácidos fenólicos, cromatografía.

## Abstract

It was evaluated the content of oleanolic acid (AO), ursolic acid (AU) and rosmarinic acid (AR) in four samples of three Peruvian species of *Clinopodium* (Lamiaceae), two samples are *Clinopodium sericeum* from Amazonas department, other sample from Puno corresponds to *Clinopodium bolivianum* and the last from Huánuco is *Clinopodium revolutum* "Flor de Arena or Té Indio". In those plants when triterpenic acids (AO, AU) have higher contents, the rosmarinic acid (AR) content is lower and viceversa. The more expectant plant like source of ursolic acid is *Clinopodium revolutum*.

**Keywords:** *Clinopodium*, Lamiaceae, triterpenic acids, phenolics acids, chromatography.

## Introducción

La familia Lamiaceae tiene una distribución mundial y comprende más de 7200 especies en aproximadamente 240 géneros los cuales están clasificados en 7 sub familias: Ajugoideae Kostel, Lamoideae Harley, Nepetoideae (Dumort.) Luerss., Prostantheroideae Luerss., Scutellaroideae (Dumort.) Caruel, Symphorematoideae Briq. y Viticoideae Briq. Dentro de estas subfamilias, Nepetoideae es una de las más claramente definidas, caracterizadas por el polen trinucleado hexacolpado, embrión invertido y la presencia de ácido rosmarínico. La sub familia Nepetoideae a su vez tiene 4 tribus: Elsholtzieae, Ocimeae, Lavanduleae y Mentheae. Hay un gran número de géneros y especies en la tribu Mentheae que se subdivide en tres sub tribus: Salviinae, Nepetinae y Menthinae (Brauchler *et al.*, 2010). Precisamente, el género *Clinopodium* L. (antes *Satureja* L.) que ahora trataremos pertenece a la sub tribu Menthinae y se caracteriza no solo por la presencia de AR sino también por contener ácidos triterpénicos como el AO y el AU y usualmente también aceite esencial (Viturro *et al.*, 2000).

El ácido ursólico (AU) y su isómero el ácido oleanólico (AO) pertenecen a una categoría de compuestos fitoquímicos que se llaman triterpenoides, más específicamente son ácidos triterpénicos. Estos están ampliamente distribuidos en el reino vegetal y han sido frecuentemente aislados como mezclas (fig. 1).

Liu (1995) publicó una revisión de los estudios farmacológicos con estos triterpenoides, resaltándose su potencial en el área de la oncología en función a sus actividades citotóxicas, antimutagénicas, antivirales y antiinvasivas. El primer trabajo que registra el contenido de estas sustancias en plantas andinas es aquel publicado por Almanza *et al.* (2004). Son notables los siguientes trabajos: Análisis de AO y AU

ácido oleanólico

ácido ursólico

**Fig. 1. Las estructuras del ácido oleanólico y ursólico (C30H48O3, peso formula 456.7). Estas dos sustancias se encuentran en la naturaleza tanto como ácidos libres o como agliconas en las saponinas triterpénicas.**

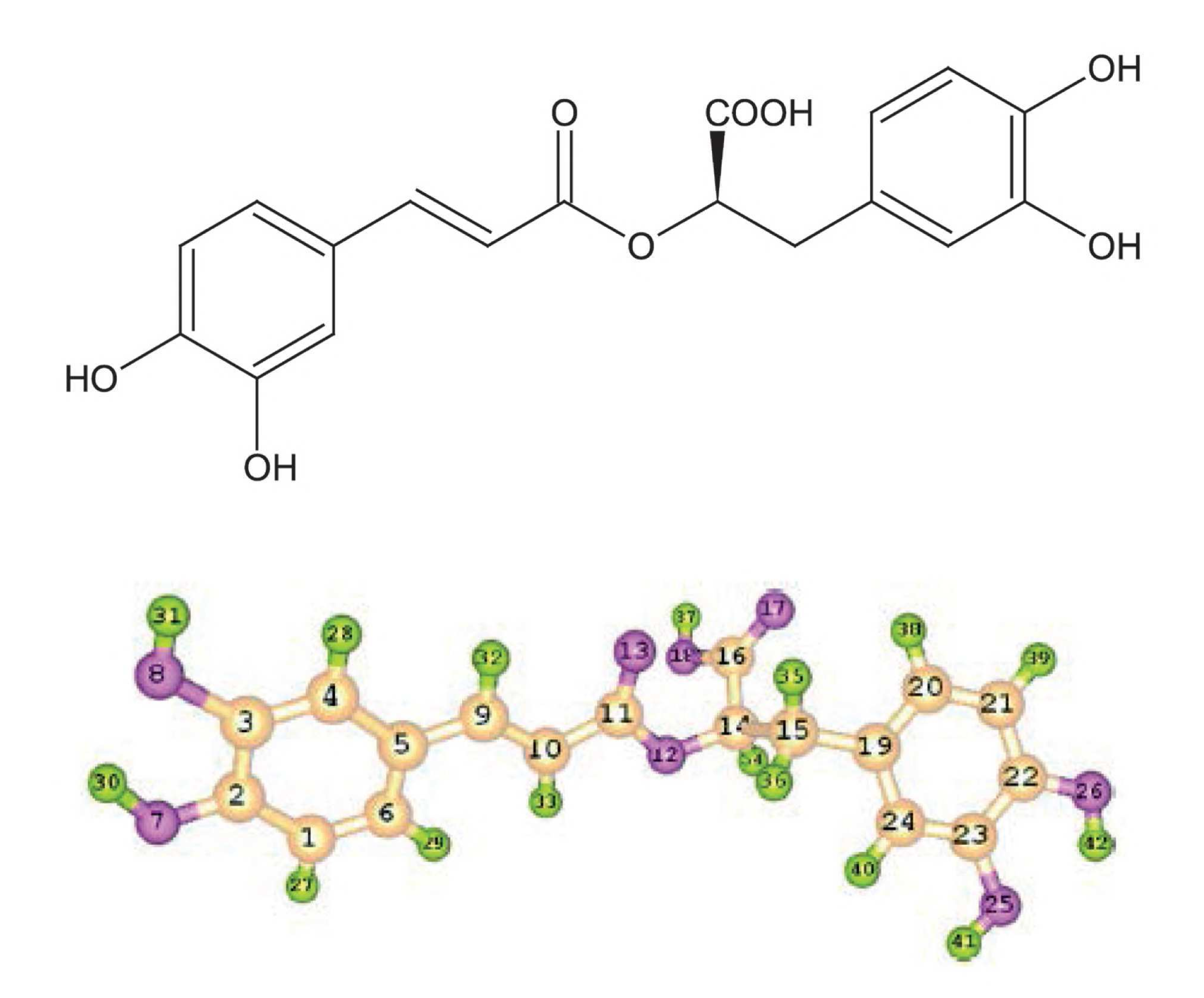



**Fig. 2. El ácido rosmarínico (AR) (C18H16O8,peso fórmula 360.31) pertenece a la categoría de los ácidos fenólicos. Abajo la molécula calculada segúnMariappan *et al.* (2012).**

por hplc en "llantén" (Zacchigna *et al*., 2009), efecto del AO y AU en cáncer de colon (Li, 2002); AU como antichagásico (Okabe *et al*., 2002); AU como antituberculoso (Pauli, 2008), (Jimenez-Arellanez, 2013); AU en el cáncer de próstata (Kassi *et al*., 2007); tamizaje cromatográfico de AO y AU en 39 plantas (Jäger *et al*., 2009); AO como antiurolitiásico (Vyas, 2013); AO y AU en hepatitis C (Li, 2013); AU en regeneración neural (Liu, 2013); AO en esclerosis múltiple (Nieto, 2010). Recientemente, se ha dado a conocer una revisión de los posibles mecanismos de acción del AU responsables de sus efectos terapéuticos (Hardeep *et al*., 2016).

El ácido rosmarínico (AR) es un éster del ácido cafeico y del ácido 3,4-diihidroxifenil láctico al cual se le han demostrado varias actividades biológicas: Antitrombótico (Zou *et al*.,1993), antioxidante (Lamien-Meda, 2010), antiinflamatorio (Swarup *et al*., 2007), antimutágeno (Tavares *et al*., 2008), antiofídico (Takaya *et al*., 2010), antitumoral (Tavares *et al*., 2008), antiviral (Swarup *et al*., 2007), anticancerígeno (Namasivayam *et al*., 2012) e incluso anti HIV-1 (Hooker *et al*., 2001).Y también, recientemente se ha estudiado el mejor procedimiento de extracción simultanea de AO, AU y AR a partir de hojas de *Rosmarinus officinalis* (Bernatoniene *et al*., 2016).

En la presente comunicación, nuestro objetivo consiste en cuantificar estas tres importantes sustancias bioactivas en tres especies peruanas del género *Clinopodium.*

## Materiales y Métodos

### Especies estudiadas

*Clinopodium bolivianum* (Benth.) Kuntze se colectó en el departamento de Puno, localidad de Cucuraya a orillas del lago Titicaca, 3800 m, IX-2014, *C. Serrano s.n.* (HUT!-58330). Fig. 4.

*Clinopodium revolutum* (Ruiz &Pav.) Govaerts fué colectado en el departamento de Huánuco, cerro Sullcapunta, 3770 m, VII-2014, *C. Serrano s.n.* (HUT!-58329). Fig. 6.

*Clinopodium sericeum* (C. Presl ex Benth.) Govaerts se colectó en el departamento Amazonas, alrededores del sitio arqueológico de Kuelap, 3025 m, II-2016, *C. Serrano s.n.* (HUT!-58331) (Fig. 5); dpto. ídem anterior, camino de las cataratas de Gocta, 1970 m, II-2016, *C. Serrano s.n.* (HUT!-58332). Fig. 3.

### Análisis cualitativo hptlc del AO/AU

Se trabajó con prederivatización con solución clorofórmica de iodo al 1% según lo describe (Mucaji & Nagy, 2011). El extracto etanólico de la planta i/o soluciones de AO/AU estándar (de 2 a 4 µL) se aplica en cromatoplaca Merck hptlc Kieselgel G 60 de tamaño adecuado y sobre esta aplicación se coloca igual volumen de la solución de iodo al 1%. Se abandona en oscuridad por 10 minutos y luego se desarrolla con CHCl3: MeOH (48:2). La placa se revela por inmersión en ácido sulfúrico al 10% y aplicación de calor. Los ácidos triterpénicos se muestran como zonas de color rojo.

### Análisis cualitativo hptlc del AR

Se trabajó como está descrito en (Janicsák & Mathé, 1997): el extracto etanólico de la planta i/o soluciones de AR estándar (de 2 a 4 µL) se aplican en cromatoplaca Merck hptlc Kieselgel G 60 de tamaño adecuado y se desarrolla con tolueno: acetato de etilo: ácido fórmico (15:12:3). La placa se revela por pulverización con solución metanólica de difenilborinato de etanolamina al 1% y luz ultravioleta de 365 nm (Angenot & Brasseur, 1986). El ácido rosmarínico se muestra como zona celeste brillante.



**Fig. 3.** ***Clinopodium sericeum*** **en Gocta a 1970 m, departamento de Amazonas.**



**Fig. 4.** ***Clinopodium bolivianum*****, poblado de Cucuraya en el Departamento de Puno a 3800 m.**



**Fig. 5.** ***Clinopodium sericeum*** **cerca de Kuelap (3025 msnm), departamento de Amazonas.**



**Fig. 6.** ***Clinopodium revolutum*** **en Sullcapunta (3770 msnm), departamento de Huánuco.**

Análisis cuantitativo dad-hplc de AO/AU

1g de vegetal pulverizado se extrae con 10 mL de EtOH x 10 minutos en ultrasonido x 10 veces.

El extracto etanólico seco se desengrasa con 10 mL de Eter de Petróleo x 5 minutos x una vez.

El residuo se redisuelve en 25 mL de etanol y se filtra a 0.45 µm.

El análisis cromatográfico se ejecutó según Srivastava (2010):

**Instrumentación:**

Cromatógrafo uhplc Ultimate 3000 de Thermoscientific con detección por arreglo de diodos.

**Estándares:**

Se utilizó AU obtenido a partir de *Clinopodium revolutum* con pureza no menor del 95%. El AO se obtuvo por extracción superficial de hojas de "olivo" (*Olea europaea* L.) sin purificación cromatográfica dando un material de no menos del 95% de pureza. Para el análisis hplc estos estándares se preparan a una concentración de 1 mg/mL en etanol.

**Método:**

Columna Phenomenex RPC18 de 250 x 4,6 mm y 5 µm, elución isocrática con acetonitrilo: agua (8:2), tiempo de análisis 35 minutos a 30°C, flujo: 1mL/min y detección a 210 nm.

Se trabajó por separado para AU y luego para AO.

**Análisis cuantitativo dad-hplc del AR**

Se utiliza el mismo extracto etanólico de planta tal como está descrito para el caso de AO/AU.

El análisis cromatográfico se ejecutó según Venskutonis *et al*. (2005):

**Instrumentación:**

Cromatógrafo uhplc Ultimate 3000 de Thermoscientific con detección por arreglo de diodos.

**Estandar:**

Se utilizó AR obtenido a partir de *Lepechinia meyenii* (Walp.) Epling (Lamiaceae) procedente del Cusco, según método descrito por Serrano (2012) y recristalizado de agua con pureza no menor del 96%. La sustancia se disuelve en etanol para hacer una concentración de 1 mg/mL.

**Método:** Columna Phenomenex RPC18 de 250 x 4,6 mm y 5 µm, elución en gradiente con a) ácido acético al 2 % en agua y b) acetonitrilo, tiempo de análisis 35 minutos a 30°C, flujo: 0,3mL/min y detección a 280 y 330 nm.

**Gradiente:**

| Tiempo (minutos) | % b) |
|---|---|
| 0 | 10 |
| 20 | 80 |
| 25 | 100 |
| 30 | 100 |
| 35 | 10 |

## Resultados

El análisis hptlc de AO/AU por prederivatización con iodo, es la única manera de resolverlos en capa fina, con el sistema cromatográfico empleado AU tiene un Rf de 0,64 y AO un Rf de 0,90. Todas las muestras analizadas muestran ambos ácidos triterpénicos (fig. 7).

En la fig. 8 se muestra el AR en las 4 muestras.

Los cromatogramas hplc del análisis de AU aparecen en la fig. 9. En la fig. 10 están los cromatogramas para el análisis de AO y en la fig. 11, los correspondientes al análisis de AR.

Y así, en la tabla 1. se muestran los porcentajes de estas 3 sustancias en las muestras analizadas:

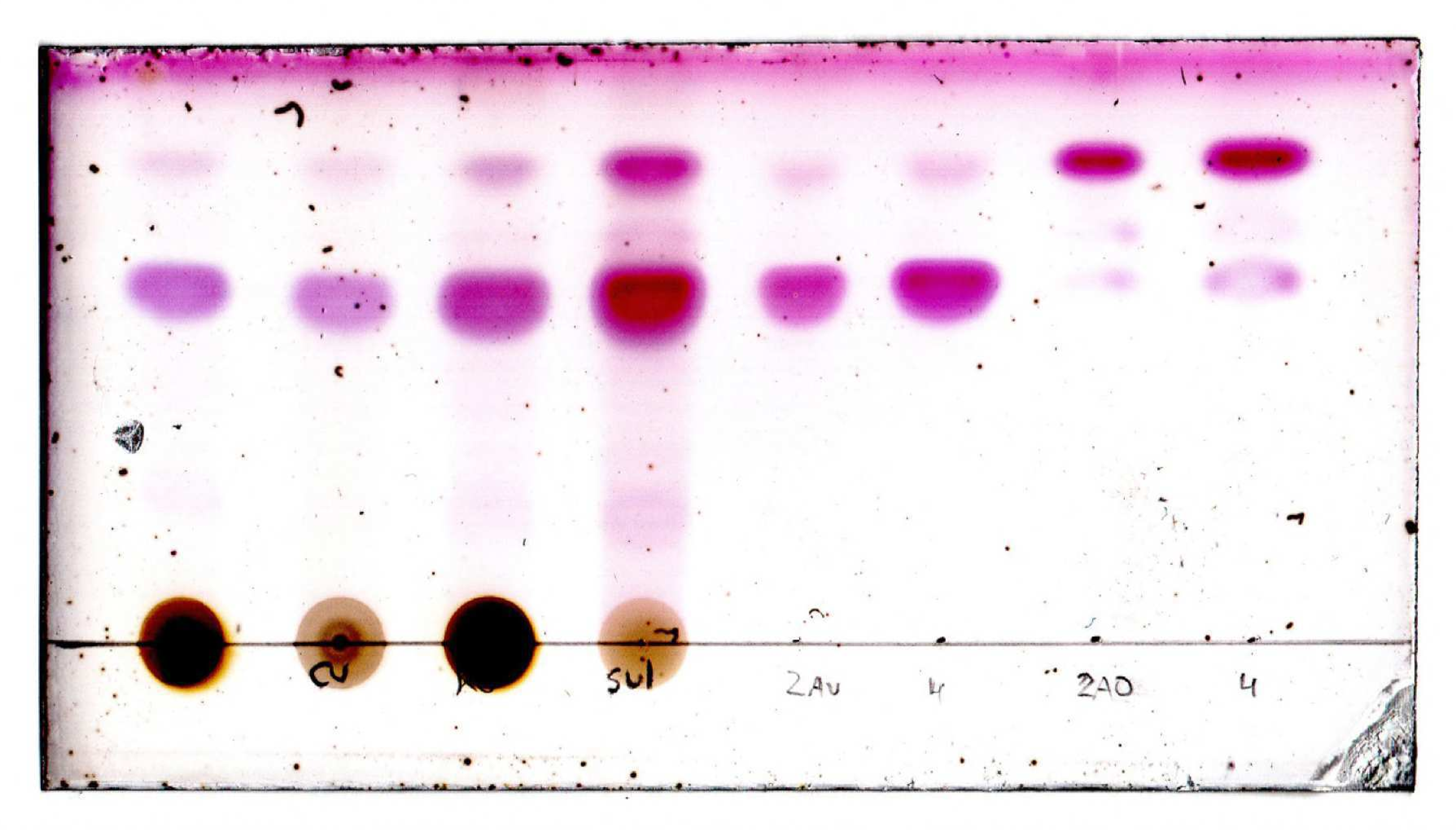



**Fig. 7. hptlc de AO (Rf 0.90) y AU (Rf 0.64). La aplicación 1 es *C. sericeum* de Gocta (izq.), la 2 es *C. bolivianum* de Cucuraya, la 3 es *C. sericeum* de Kuelap y la 4 es *C. revolutum* de Sullcapunta (der.). En todos los casos hay un predominio de AU sobre AO. Las cuatro últimas aplicaciones corresponden a los estándares.**




**Fig. 8. Las muestras se han aplicado tal cual la imagen anterior, las dos últimas aplicaciones son estándares de AR. El Rf del AR es 0.52. Notar la baja concentración de AR en la muestra de *C. revolutum*.**

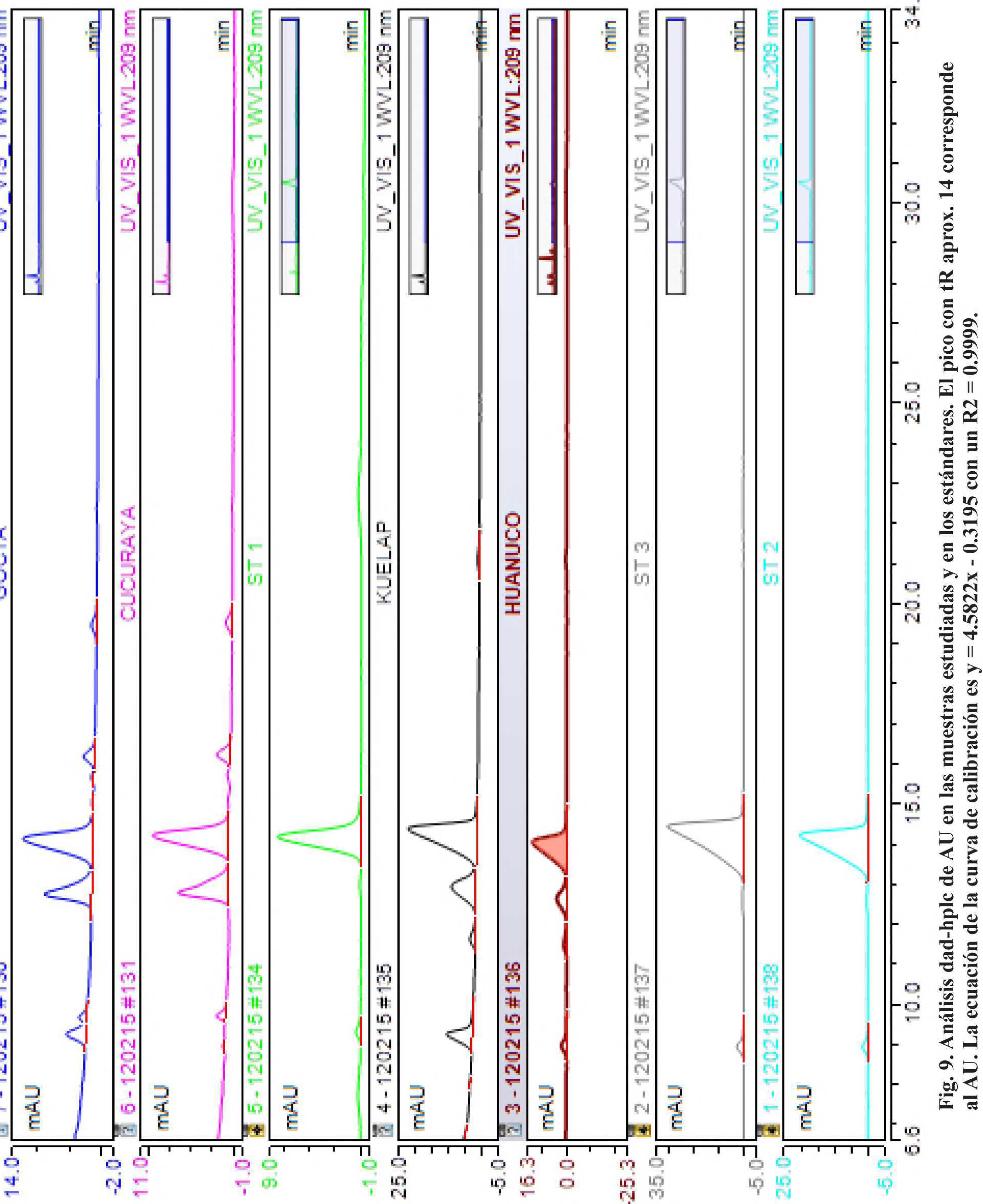



**Fig. 9. Análisis dad-hplc de AU en las muestras estudiadas y en los estándares. El pico con tR aprox. 14 corresponde al AU. La ecuación de la curva de calibración es y = 4.5822x - 0.3195 con un R2 = 0.9999.**

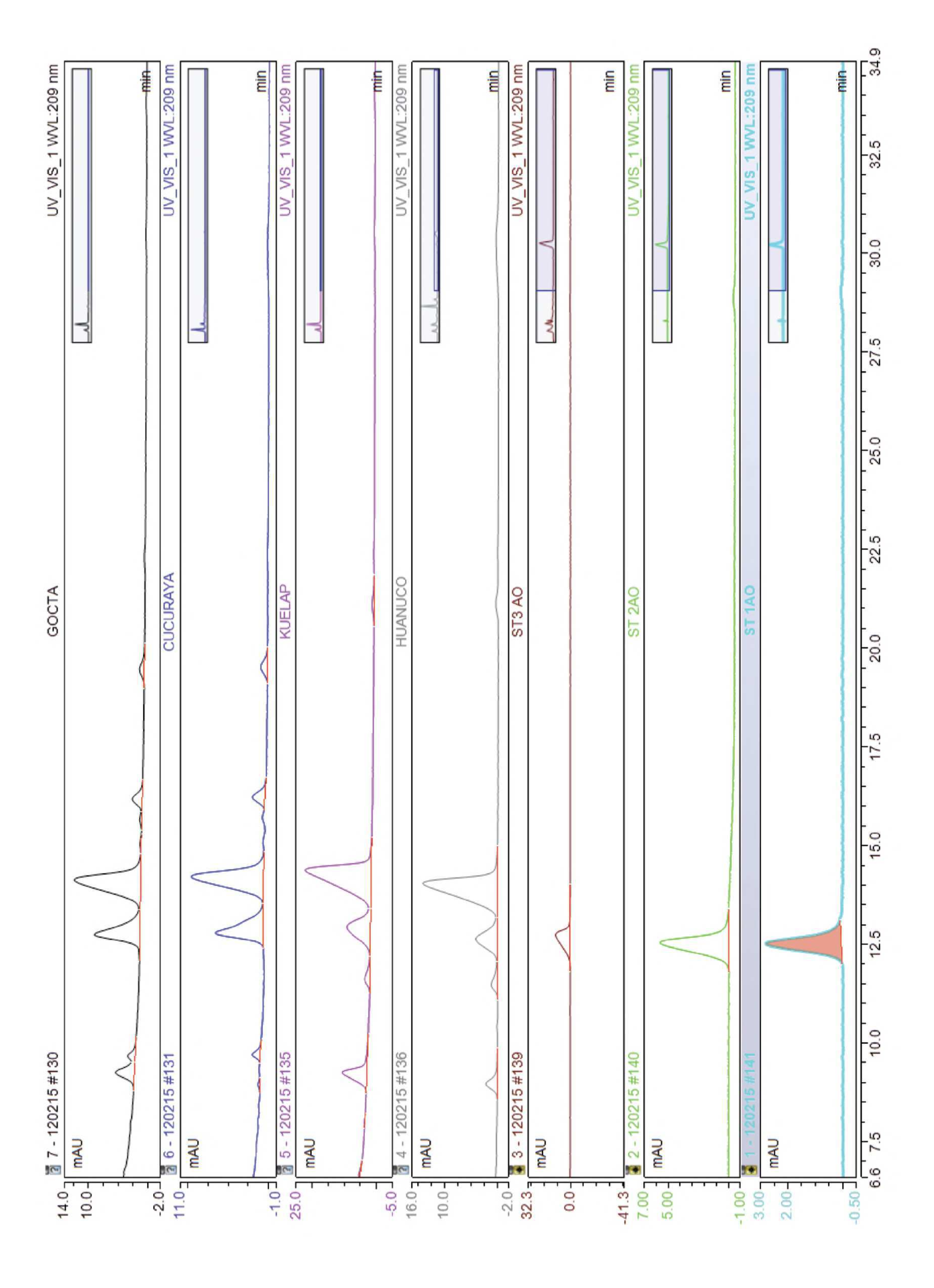



**Fig. 10. Los cromatogramas del análisis de AO. El pico con tR aprox. 12.5 corresponde al AO. La ecuación de la curva de calibración es y = 5.9218x - 0.3739 con un R2 = 1.**

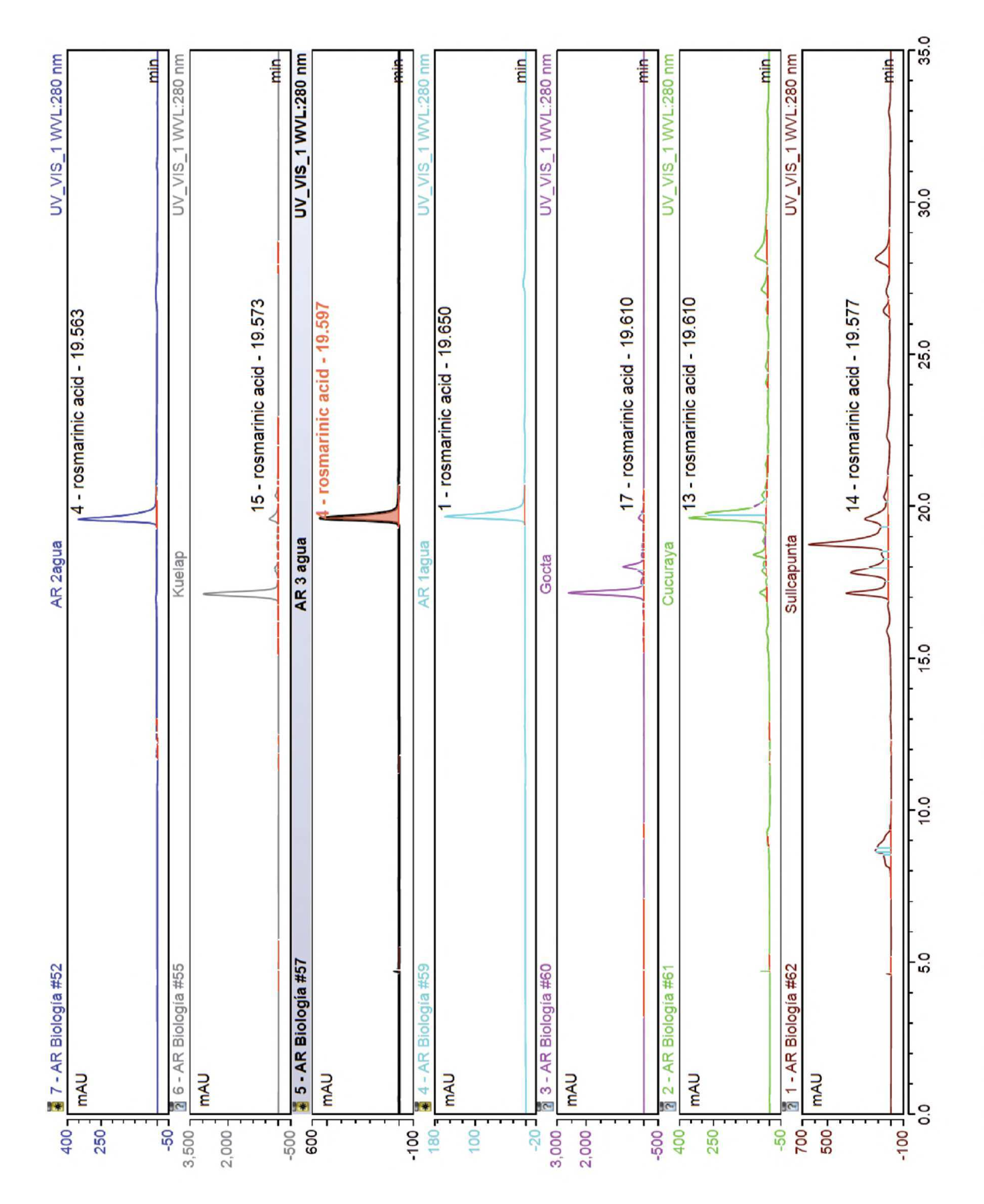



**Fig. 11. Cromatogramas del análisis de AR. El pico con tR aprox. 19.5 es el AR. La ecuación de la curva de calibración es y = 74.705x - 1.2239 con un R2 = 0.9965.**

**Tabla 1. Contenidos de AO, AU y AR en las muestras estudiadas.**

| Muestra (especie) | % AU | % AO | % AR | (%AU+%AO)/%AR |
|---|---|---|---|---|
| Gocta (*C. sericeum*) | 0.621 | 0.284 | 0.192 | 4.714 |
| Kuelap (*C. sericeum*) | 1.321 | 0.378 | 0.559 | 2.836 |
| Cucuraya (*C. bolivianum*) | 0.475 | 0.241 | 0.196 | 3.653 |
| Sullcapunta (*C. revolutum*) | 4.224 | 1.025 | 0.064 | 82.016 |

## Discusión

Notablemente, la muestra más rica en AU corresponde a *Clinopodium revolutum* y, por eso esta planta podría utilizarse como materia prima para preparar esta sustancia. El porcentaje total de ácidos triterpénicos en esta muestra son casi iguales a los publicados por Serrano *et al*. (2014) y además, como se ve el porcentaje de AR es muy pequeño. En estas plantas siempre el porcentaje de ácidos triterpénicos sobre el porcentaje de AR es mayor a 2 unidades - en el caso de C. revolutum llega a 82 (ver tabla 1.- fig. 12.).

Es interesante, ver que de las tres especies de *Clinopodium* estudiados, *C. revolutum* es la que tiene mayor difusión en su aplicación en terapeútica tradicional. Probablemente, su efecto depende de su gran concentración en AU (ver fig. 12). Por el contrario, hay otras Mentheaes como por ejemplo *Lepechinia meyenii* "Puna Salvia" (sub tribu Salvinae) (Serrano, 2014) con altos contenidos en AR y bajos en ácidos triterpénicos, en este caso el efecto más bien se debe probablemente al AR (ver fig. 13 y 14).

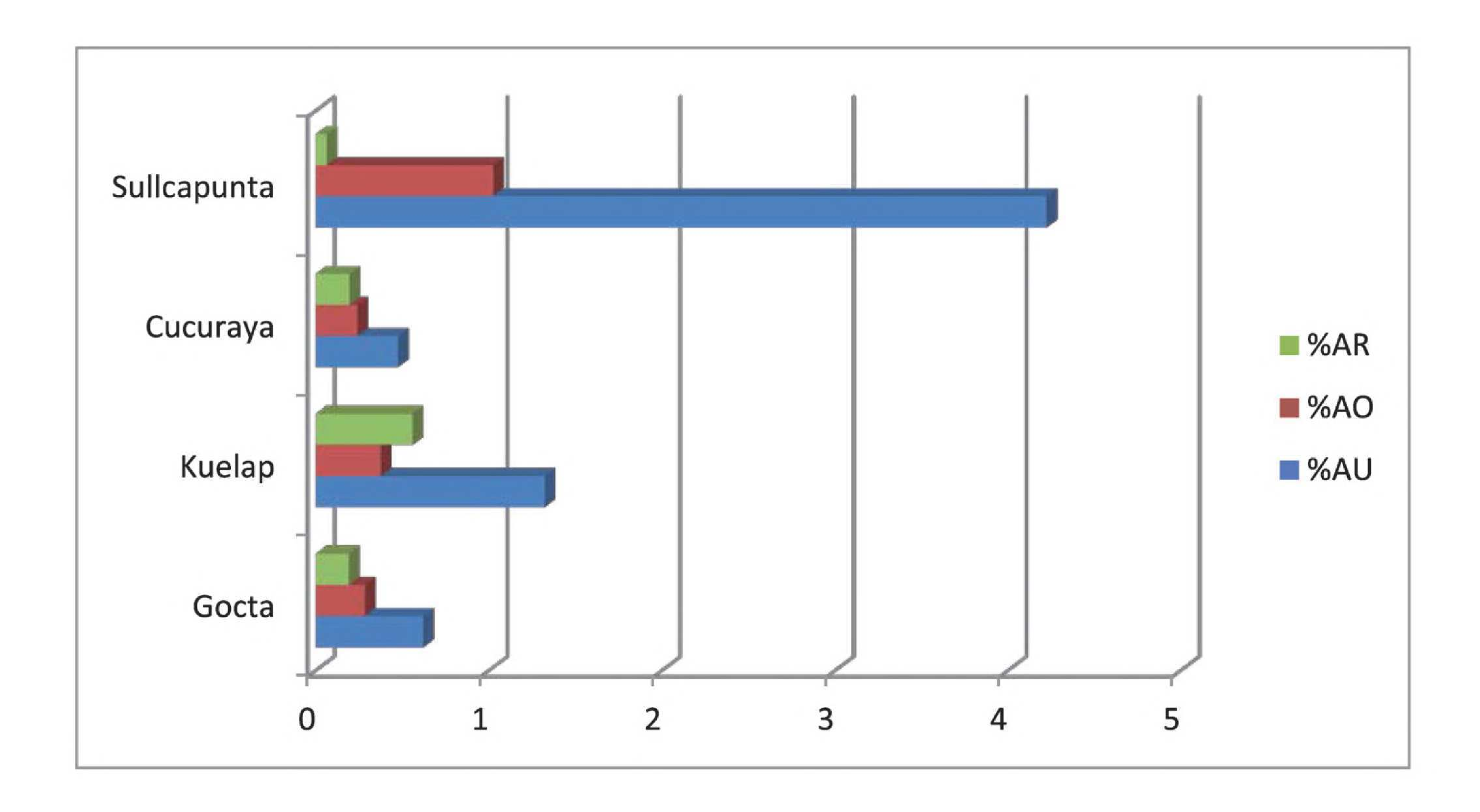



**Fig. 12. Los porcentajes de AU, AO y AR en las cuatro muestras estudiadas.**



**Fig. 13. *Lepechinia meyenii*, en Tambomachay, Cusco a 3700 msnm. En tiempos antiguos esta planta medicinal tendría otro nombre, porque -*Salvia*- implica un sustituto americano de la planta europea *Salvia officinalis,* lo que significa, que los farmaceúticos-médicos de la conquista, en su afán de encontrar sustitutos a sus agotadas provisiones de plantas medicinales, adoptaron a *L. meyenii* como "Puna Salvia"- su alto contenido en AR valida parcialmente este hecho.**

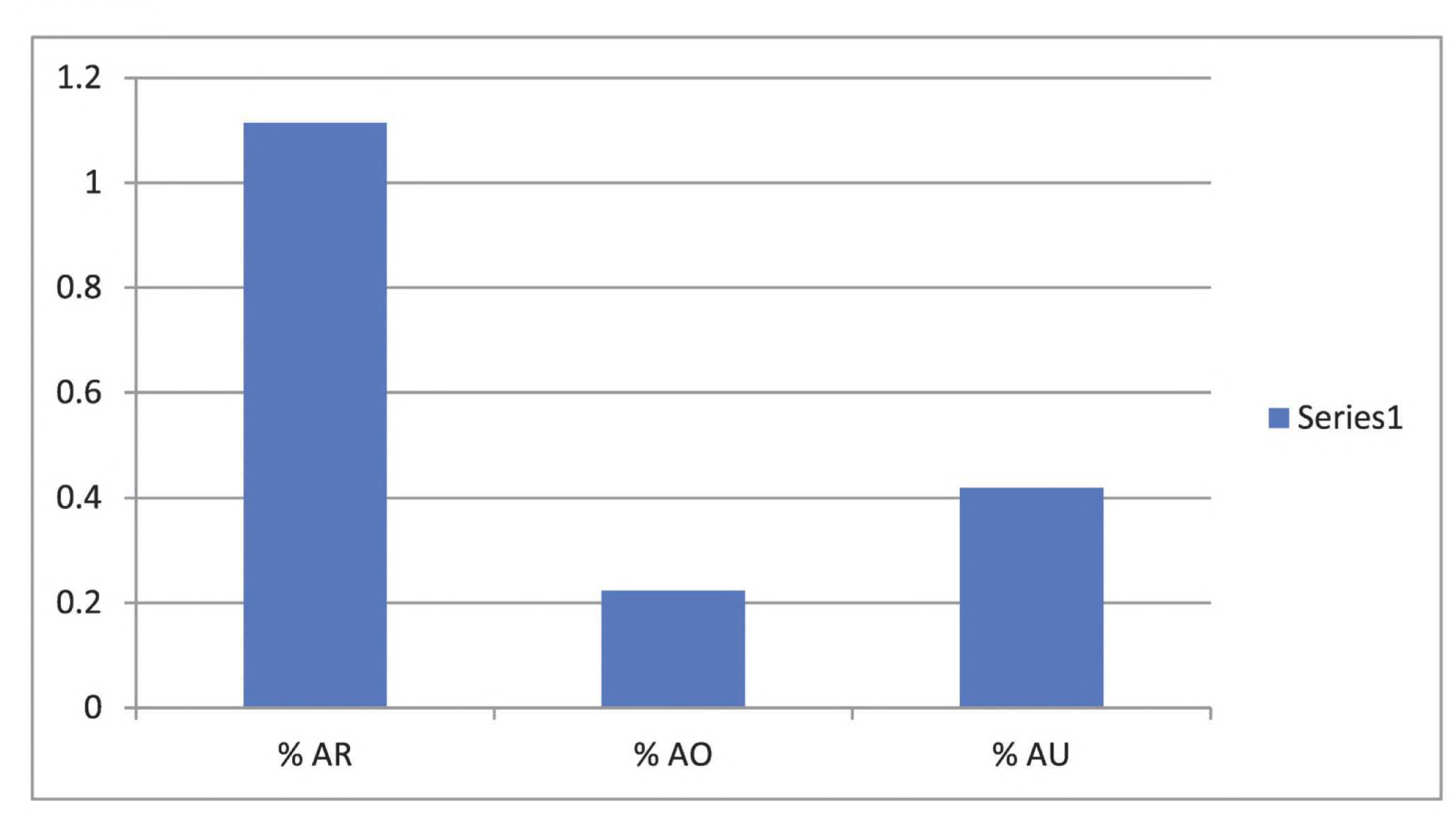



**Fig. 14. En el caso de *Lepechinia meyenii* (Serrano, 2014), tiene 1.114 % AR, 0.223 % AO y 0.419% AU) y la relación % ácidos triterpénicos/ % AR es igual a 0.6. Tanto en *Clinopodium* como en esta *Lepechinia* se ve que a mayor contenido en ácidos triterpénicos, menor es la concentración en AR y viceversa.**

Por otro lado, *C. revolutum* "Flor de Arena" o "Té Indio" es propia del páramo pluvial- Subalpino Tropical (pp-SaT) (ONERN, 1976; López, 1998; Mostacero, 2009), y se comercializa intensamente en el Perú y también para exportación (Ministerio de Agricultura, 2011). Por ejemplo en el año 2011, el Departamento de Huánuco oficialmente exportó una tonelada de esta planta, el mismo año Ancash exportó 150 Kg. Obviamente, además esto significa que podría estar depredándose la especie (ver fig. 15).

El nombre "flor de arena" se aplica también a otra especie: *Tiquilia paronychioides* (Phil.) A. T. Richardson (Boraginaceae) que crece en toda la costa del Perú, y usualmente se confunden ambas (Brack, 1999, Bussmann & Sharon, 1997; Vásquez, 2010) (ver fig. 16). *Tiquilia* tiene aplicación medicinal menor a *C. revolutum*. No contiene AO/AU, pero como toda Boraginaceae (Petersen& Simmons, 2003; (Petersen, 2013), sí contiene AR.

Las especies de *Clinopodium* y en general las Mentheae peruanas son plantas muy importantes para conservarlas, cultivarlas y hacer fitoquímica y farmacognosia con ellas.




**Fig. 15. Forma de presentación de Clinopodium revolutum. Etiqueta de una bolsa.**



**Fig. 16.** ***Tiquilia paronychioides*** **(Boraginaceae) "flor de arena".**

## Agradecimientos

Al Vicerrectorado de Investigación de UNSAAC por la aprobación y subvención del Proyecto Canon denominado: "Desarrollo de Métodos Preparativos de Cuatro Moléculas Bioactivas".

## Literatura citada

**Almanza, G.; Y. Flores & O. Sterner.** 2004. Oleanolic acid pressence and importance in highland Bolivian plants. Revista Boliviana de Química 21: 31-35.

**Angenot, L. & T. Brasseur.** 1986. Lemélangediphénylborated'aminoéthanol-PEG 400 un intéressantréactif de révélation des flavonoides. J. Chromatography 351: 351-355.

**Bernatoniene, J.; U. Cizauskaite; L. Ivanauskas; J. Valdas; Z. Kalveniene & D. Kopustinskiene.** 2016. Novel approaches to optimize extraction processes of ursolic, oleanolic and rosmarinic acids from *Rosmarinus officinalis* leaves. Industrial Crops and Products 84: 72-79.

**Brack, A.** 1999. Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú. CBC-Cusco.

**Brauchler, C.; H. Meimberg & G. Heubl.** 2010. Molecular phylogeny of Menthinae (Lamiaceae, Nepetoideae, Mentheae), Taxonomy, Biogeography and conflicts.Molecular Phylogenetics and Evolution 55: 501-523.

**Bussmann, R. & D. Sharon**. 2007. Plantas de los Cuatro Vientos Flora Mágica y Medicinal del Perú. Graficart-Trujillo-Perú.

**Hardeep, S. T.; K. Dharambir & A. Sharma.** 2016. Ursolic acid (UA): A metabolite with promising therapeutic potential. Life Sciences 146: 201-213.

**Hooker, C.; W. Lott & D. Harrich**. 2001. Inhibitors of human immunodeficiency virus type I reverse-transcriptase target distinct phases of early reverse transcription. J. of Virology 75: 3095 -3104.

**Jäger, S.; H. Trojan; T. Kopp; M. Laszczyk & A. Scheffler**. 2009. Pentacyclic triterpene distribution in

various plants-rich sources for a new group of multi-potent plant extracts. Molecules 14: 2016-2031.

**Janicsák, G & I. Mathé.** 1997. Parallel determination of rosmarinic and caffeic acids by TLC densitometry. Chromatographia 46: 322.

**Jimenez-Arellanez, A.** 2013. Ursolic and oleanolic acids as antimicrobial and immunomodulatory compounds for tuberculosis treatment. Complementary and Alternative Medicine 13:258.

**Kassi, E.; Z. Papousi; H. Pratsinis; N. Aligiannis; M. Manoussakis & P. Moutsatsou.** 2007. Ursolic acid, a naturally occurring triterpenoid, demonstrates anticancer activity on human prostate cancer cells. J. Cancer Res. and Clinical Oncology 133: 493-500.

**Lamien-Meda, A.** 2010. Investigation of antioxidant and rosmarinic acid variation in the Sage collection of the gene bank in Gatersleben. J. Agric. & Food Chemistry 58, 3813-3819.

**Li, J.; W. Guo & Q. Yang.** 2002. Effects of ursolic acid and oleanolic acid on human carcinoma cell line HCT15. World Gastroenterology 8 (3): 493-495.

**Li, S.; L. Kong; Q. Liao; Y. Zhang; R. Sun; X. Zhu; Q. Zhang; J. Wang; X. Wu; X. Fang & Y. Zhu.** 2013. Oleanolic acid and ursolic acid: Novel hepatitis C virus antivirals that inhibit NS5B activity. Antiviral Research 98: 44-53.

**Liu, J.** 1995. Pharmacology of oleanolic and ursolicacid. J. Ethnopharmacology 49: 57.

**Liu, B.; Y. Liu; G. Yang; Z. Xu & J. Chen.** 2013. Ursolic acid induces neural regeneration after sciatic nerve injury. Neural Regeneration Research 8 (27): 2510-2519.

**López, A.** 1998. Catálogo de la Flora del Departamento de la Libertad (V parte). Arnaldoa 5 (2): 215-263 .

**Mariappan, G.; N. Sundaraganesan & S. Manoharan**. 2012. Experimental and theoretical spectroscopic studies of anticancer drug rosmarinic acid using HF and density functional theory. Spectrochimica Acta A 97: 340-351.

**Ministerio de Agricultura.** 2011. Dirección General de Flora y Fauna Silvestre-Perú Forestal en Números 2011. Producción de Productos forestales diferentes a la madera por Departamento.

**Mostacero, J.; F. Mejía & O. Gamarra.** 2009. Fanerógamas del Perú Taxonomía, Utilidad y Ecogeografía. CONCYTEC. Trujillo-Perú.

**Mucaji, N. & M. Nagy.** 2011. Contribution to the tlc separation of ursolic and oleanolic acid mixture. Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae 58: 56-61.

**Namasivayam, N.; K. Venkachatalam; S. Kunasekaran & V. Jesudoss.** 2012. The effect of rosmarinic acid on 1,2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. Experimental and Toxicologic Pathology 65 (4): 409-413.

**Nieto, M L.; R. Martin; J. Carvalho-Tavares; M. Hernández; M. Arnés & V. Ruiz.** 2010. Beneficial actions of oleanolic acid in an experimental model of multiple sclerosis: A potential therapeutical role. Biochemical Pharmacology 79: 198-208.

**Okabe, H.; F. Abe; T. Yamauchi; T. Nagao; J. Kinjo; H. Higo & H. Akahane.** 2002. Ursolic acid as a trypanocidal constituent in Rosemary. Biol. Pharm. Bull. 25 (11): 1485-1487.

**ONERN**. 1976. Mapa Ecológico del Perú.- Lima Perú.

**Pauli, G.; B. Jaki; S. Franzblau; L. Chadwick; D. Lankin; F. Zhang & Y. Wang.** 2008. Purity and activity relationships of natural products: The case of the antiTB active ursolic acid. J. Natural Products 71 (10): 1742-1748.

**Petersen, M. & M. Simmons.** 2003. Rosmarinic acid. Phytochemistry 62: 121-125.

**Petersen, M.** 2013. Rosmarinic acid: New aspects. Phytochemistry Reviews 12: 207-227.

**Serrano, C.; J. Choquenaira; A. Lechuga; J. Gonzáles; M. Cjuno, S. Fajardo & C. Luizar.** 2012. Obtención no cromatográfica del ácido rosmarínico a partir de *Lepechinia meyenii* Walp. Epling (Lamiaceae) "Puna Salvia". Revista Universitaria UNSAAC N° 141.

**Serrano, C.; B. Calsino; T. Concha; A. Lechuga; A. Portocarrero; J. Choquenaira; M. Herrera & N. Tisoc**. 2014. Tamizaje de ácido oleanólico y ácido ursólico en 14 plantas medicinales andinas. Revista Ciencia (UNSAAC) 7: 25-30.

**Srivastava, P.; N. Kasoju; U. Bora & R. Chaturvedi.** 2010. Accumulation of betulinic, oleanolic and ursolic acids in In vitro cell cultures of Lantana camara and their significant cytotoxic effects on HeLa Cell lines. Biotechnology & Bioprocess Engineering 15:1038.

**Swarup, V.; J. Ghosh; S. Ghosh; A. Saxena & A. Basu**. 2007. Antiviral and antiinflammatory effects of rosmarinic acid in an experimental murine model of Japanese encephalitis. Antimicrobial agents and Chemotheraphy 51: 3367-3370.

**Takaya, Y.; H. Aung; T. Nikai & M. Niwa.** 2010. Ros-

marinic acid in *Argusia argentea* inhibits snake venom induced hemorrhage. J. Natural Medicines 64: 482-486.

**Tavares, D.; M. Furtado; L. de Almeida; R. Furtado & W. Cunha.** 2008. Antimutagenicity of rosmarinic acid in swiss mice evaluated by the micronucleus assay. Mutation Research Genetic/Toxicology and Environmental Mutagenesis 657 (2): 50-154 .

**Vásquez, L.; J. Ezcurra; R. Aguirre; G. Vásquez & P. Vásquez.** 2010. Plantas Medicinales del Norte del Perú. FINCyT. Lambayeque.

**Venskutonis, P.; D. Vandoniene & M. Murkovic.** 2005. Determination of rosmarinic acid in Sage and Borage leaves by High Performance Liquid Chromatography with different detection methods. J. of Chromatographic Science 43: 372-376.

**Viturro, C.; A. Molina; I. Guy; B. Charles; H. Guinuadeau & A. Fournet.** 2000. Essential oils of *Satureja boliviana* and *S. parvifolia* growing in the region of Jujuy, Argentina. Flavour & Fragrance Journal 15: 377-382.

**Vyas, N.** 2013. Antiurolithiatic activity of extract and oleanolic acid isolated from the roots of *Lantana camara* on zinc disc implantation induced urolithiasis. ISRN Pharmacology Volume 2013.

**Zacchigna, M.; F. Cateni; M. Faudale; S. Sosa & R. Della Loggia.** 2009. Rapid hplc analysis for quantitative determination of the two isomeric triterpenic acids oleanolic acid and ursolic acid in Plantago major. Scientia Pharmaceutica 77: 79-86.

**Zou, Z.; L. Xu & J. Tian**. 1993. Antithrombotic and antiplatelet effects of rosmarinic acid, a water soluble component isolated from the radix Salvia emiltiorrhizae (danshen). Acta Pharmaceutica Sinica 28, 241-245.